



REC'D	10 DEC 2004
WIPO	PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 17 AOUT 2004

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété Industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

BEST AVAILABLE COPY

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

D/PN (Indigo) 0 825 83 85 87

0.15 C TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réserve à l'INPI

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

BRI

page 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 9 IV / 030103

REMISE DES PIÈCES	
DATE	13 OCT 2003
LIEU	75 INPI PARIS
N° D'ENREGISTREMENT	0311952
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	13 OCT. 2003
Vos références pour ce dossier (facultatif)	BFF 03P0182

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET LAVOIX
2, Place d'Estienne d'Orves
75441 PARIS CEDEX 09

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

Réervé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

13 OCT 2003

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0311952

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

08 540 W / 030103

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

CABINET LAVOIX

N ° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

2 Place d'Estienne d'Orves

Adresse

Rue

Code postal et ville

75441 PARIS CEDEX 09

Pays

FRANCE

01 53 20 14 20

N° de téléphone (facultatif)

01 48 74 54 56

N° de télécopie (facultatif)

brevets@cabinet-lavoix.com

Adresse électronique (facultatif)

7 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques

Les demandeurs et les inventeurs
sont les mêmes personnes

Oui
 Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)

8 RAPPORT DE RECHERCHE Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat
ou établissement différé

Paiement échelonné de la redevance
(en deux versements)

Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt

Oui

Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)
 Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG

**10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES
ET/OU D'ACIDES AMINÉS**

Cochez la case si la description contient une liste de séquences

Le support électronique de données est joint

La déclaration de conformité de la liste de
séquences sur support papier avec le
support électronique de données est jointe

Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite»,
indiquez le nombre de pages jointes

**11 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE**
(Nom et qualité du signataire)

B. DOMENEGO
n° 00-0500



**VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI**



La présente invention concerne des compositions de particules lipidiques solides monodisperses comportant des principes actifs.

Les compositions de particules lipidiques solides sont particulièrement utiles pour la préparation de systèmes de délivrance pour l'administration d'un ou plusieurs 5 principes actifs à l'homme et à l'animal ou la préparation de vaccins. L'administration peut avoir lieu notamment par les voies d'administration telles que la voie orale, voie intraveineuse, voie sous-cutanée, voie intramusculaire, voie nasale, voie pulmonaire, voie oculaire et la voie topique.

Selon le mode d'administration choisi, l'administration, notamment de 10 principes actifs peu hydrosolubles et hydrosolubles, pose des problèmes particuliers.

Ainsi, dans le cadre de la voie orale, il est important d'assurer une bonne biodisponibilité, à savoir un pourcentage de principe actif absorbé, c'est à dire présent dans la circulation sanguine, suffisant et dont la variabilité chez un même individu, entre différentes prises, et d'un individu à l'autre est satisfaisante.

15 Molécules peu hydrosolubles. Pour être absorbée par voie orale, un principe actif doit d'abord être solubilisé ou dispersé dans les fluides digestifs et traverser ensuite l'épithélium intestinal.

On connaît des moyens de solubiliser ou de disperser des principes actifs en milieu aqueux, tels que l'incorporation dans des systèmes auto-émulsifiants, des 20 micelles ou des liposomes. Cependant, ces procédés ne donnent pas entièrement satisfaction dans la mesure où les objets en suspension obtenus ne sont pas suffisamment stables au stockage et dans les fluides digestifs.

Les suspensions de particules lipidiques solides permettent de solubiliser et de disperser les substances actives. En effet, dispersés à chaud sous forme de gouttelettes, puis refroidis et solidifiés, ces matériaux peuvent encapsuler des 25 principes actifs préalablement solubilisés ou dispersés dans le lipide fondu. La simplicité du procédé en a fait un concurrent sérieux des systèmes de polymères coprécipités en nanoparticules.

Récemment, des suspensions de nanoparticules lipidiques solides, aussi 30 appelées « SLN » (solid lipid nanoparticles) ont été mises au point. Ce type de système présente l'avantage (i) de pouvoir être fabriqué sans solvant, (ii) d'être

biodégradable, (iii) exempt de résidus de synthèse toxiques (les SLN peuvent être préparés à partir d'excipients agréés pour la pharmacie), (iv) stable vis-à-vis de la coalescence

Les SLN sont stabilisées par la présence d'agents de surface. Cependant, la 5 stabilité colloïdale en suspension lors du stockage et en cours de procédé de préparation ne peut être assurée au-delà d'une certaine concentration en phase dispersée, à savoir quelques pourcents en poids (2 à 5 %). Pour des concentrations plus élevées, il est difficile d'éviter l'agrégation des particules.

Ainsi, le document EP 0 605 497 décrit une suspension en phase aqueuse de 10 particules lipidiques comprenant une substance active. Cependant, les particules obtenues selon ce document ne sont pas monodisperses. Or l'homogénéité de la répartition granulométrique des particules lipidiques solides dans le cadre de l'administration par voie orale est un paramètre important dans la mesure où la taille 15 des particules conditionne (i) la vitesse de libération du principe actif, (ii) les interactions avec la muqueuse gastro-intestinale (compte tenu de la surface développée élevée des petites particules et des propriétés de bioadhésion qui en résultent), (iii) la dégradation par les enzymes digestives, les lipases, qui est un phénomène de surface, (iv) le passage des particules à travers l'épithélium intestinal. Les effets attendus de la microencapsulation sont (i) une amélioration de la 20 solubilisation et/ou de la dispersion du principe actif, (ii) une protection contre la dégradation par les enzymes digestives et/ou les enzymes du métabolisme intestinal tels que les CYP3A4 (en particulier pour les substances actives d'origine naturelle), (iii) la possibilité de co-déliver un inhibiteur des P-glycoprotéines, (iv) le cas échéant une protection de la muqueuse gastro-intestinale lorsque les principes actifs sont 25 irritants, (v) une augmentation du transport par voie lymphatique lorsque les constituants des particules promeuvent la production de lipoprotéines.

Les documents US 5,785,976 et US 5,885,486 au nom de Westensen *et al.* décrivent des suspensions de particules lipidiques solides.

Le document US 6,197,349 au nom de Westensen décrit un système 30 d'administration de substances actives peu solubles au moyen de particules surfondues appelées PSM (acronyme anglais pour « particles of supercooled melt »)

et leurs suspensions. Ces particules contiennent hormis la substance active seulement des additifs pour réduire leur température de fusion ainsi que des stabilisants, notamment amphiphiles. Ils ne contiennent donc pas de lipides proprement dits.

5 Le document US 6,207,178 au nom de Westensen décrit des suspensions de particules lipidiques cristallisées de forme anisotrope.

Principalement, deux procédés sont mis en œuvre pour fabriquer ces émulsions cristallisables : l'homogénéisation haute pression ou le mélange intensif, éventuellement l'ultrasonication, à chaud, suivi d'un refroidissement. Dans les deux 10 cas, les particules obtenues ont un diamètre largement inférieur au micron.

Molécules hydrosolubles. La faible biodisponibilité après administration par voie orale des molécules hydrosolubles est liée à leur faible diffusion à travers les membranes biologiques de l'épithélium intestinal. Les effets attendus de la microencapsulation sont (i) une augmentation du temps de résidence devant la 15 fenêtre d'absorption du tractus gastro-intestinal (liée aux propriétés bioadhésives des petites particules), (ii) une protection contre la dégradation par les enzymes digestives et/ou les enzymes du métabolisme intestinal tels que les CYP3A4 (en particulier pour les substances actives d'origine naturelle telles que les peptides, les protéines, les acides nucléiques), (iii) la possibilité de co-délivrer un inhibiteur des P- 20 glycoprotéines, (iv) une augmentation de la concentration locale de la molécule active à proximité de la membrane des cellules intestinales favorisant la diffusion, (v) le cas échéant une protection de la muqueuse gastro-intestinale lorsque les principes actifs sont irritants, (vi) une augmentation du transport par voie lymphatique lorsque les constituants des particules promeuvent la production de lipoprotéines.

25 Une limitation du procédé de préparation des SLN pour les molécules hydrophiles tient à leur faible capacité d'encapsulation liée à la faible solubilité des molécules hydrophiles dans les huiles. Pour augmenter le taux de charge (pourcentage de principe actif dans les particules en masse), il est possible d'encapsuler la molécule active en la solubilisant dans une phase aqueuse et en 30 préparant initialement une émulsion double eau-dans-huile-dans-eau.

L'article de Garcia-Fuentes *et al.*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 27

(2002), 159-168, décrit la préparation de particules lipidiques par émulsion double pour l'administration orale de protéines. Cependant le protocole met en œuvre une solution de tripalmitine (triglycéride) et de lécithine (phospholipides) dans le chlorure de méthylène. Il ne s'agit donc pas d'un procédé sans solvant.

Par ailleurs, l'émulsification par ultrasonication conduit à une calibration des particules dans une fourchette de taille restreinte à 0.15-0.5 µm. Enfin, l'agent de surface utilisé afin de leur conférer une meilleure stabilité dans les fluides digestifs est le PEG-stéarate.

10 Ces particules tendent cependant à présenter une aggrégation forte et rapide au stockage au-delà d'une concentration de 5% en poids.

Dans le cadre de la voie nasale, les effets attendus de la microencapsulation sont (i) une augmentation du temps de résidence devant la muqueuse nasale (liée aux propriétés bioadhésives des petites particules), (ii) une protection contre la dégradation par les enzymes, (iii) une augmentation de la concentration locale de la molécule active à proximité de la muqueuse nasale favorisant la diffusion. L'homogénéité de la répartition granulométrique des particules lipidiques solides dans le cadre de l'administration par voie nasale est un paramètre important dans la mesure où la taille des particules conditionne (i) la vitesse de libération du principe actif, (ii) les interactions avec la muqueuse nasale (compte tenu de la surface développée élevée des petites particules et des propriétés de bioadhésion qui en résultent), (iii) la biodégradation, (iv) le passage des particules à travers la muqueuse nasale. Toutefois, la fourchette de taille donnant les meilleurs résultats en termes de biodisponibilité et d'efficacité peut être décalée par rapport aux autres voies, en particulier la voie orale.

30 Dans le cadre de la voie pulmonaire, la répartition granulométrique des particules administrées est également importante. Pour atteindre les alvéoles pulmonaires, les molécules actives doivent être encapsulées dans des particules solides ayant des propriétés aérodynamiques particulières. Dans l'état actuel des connaissances, on sait qu'une distribution de taille centrée sur 3-5 µm permet une délivrance optimisée. De nombreux procédés ont été proposés pour préparer des

poudres dont les particules ont une distribution de taille resserrée autour de 3-5 µm : atomisation, précipitation dans un non solvant, technologies utilisant le dioxyde de carbone à l'état supercritique. Cette technologie présente une alternative pour produire de telles particules.

5 Dans le cadre de l'administration par voie sous-cutanée, des microparticules lipidiques peuvent être préparées dans le but de proposer une alternative au microsphères polymériques. Dans l'article de Reithemeier *et al.*, Journal of Controlled Release 73 (2001) 339-350, un peptide est encapsulé dans des particules de tripalmitine par un procédé de double émulsion. Cependant, ici encore, un solvant
10 organique est utilisé. L'homogénéité de la répartition granulométrique des particules lipidiques solides dans le cadre de l'administration par voie sous-cutanée est un paramètre important dans la mesure où la taille des particules conditionne (i) la vitesse de libération du principe actif, (ii) la vitesse de dégradation des particules et leur temps de séjour sous la peau, (iii) leur interaction avec le système immunitaire (macrophages). Les contraintes sont pratiquement les mêmes pour la voie
15 intramusculaire.

Dans le cadre de la voie intraveineuse, la taille des particules doit être inférieure au micron pour être compatible avec la circulation dans le flux sanguin.

Enfin, dans le cadre de la préparation de vaccins, la répartition de taille des
20 particules doit être adaptée à la destination souhaitée de l'antigène (cellules présentatrices d'antigènes) en fonction de la voie d'administration et de l'accessibilité aux cellules immunocompétentes.

L'invention a donc pour but de proposer un procédé de préparation de
25 particules lipidiques monodisperses comprenant au moins un principe actif ne présentant pas les inconvénients de l'art antérieur et qui soient appropriées notamment pour les voies d'administration indiquées ci-dessus.

Elle a également pour objet une composition utile pour la mise en œuvre de ce procédé.

30 Elle a enfin pour objet l'utilisation de ces compositions pour la préparation de systèmes de délivrance de principes actifs.

Selon l'invention, il est alors proposé une composition comprenant une phase lipidique monodisperse dispersée dans une phase aqueuse continue, dans laquelle la phase lipidique comprend au moins un lipide cristallisable, au moins un principe actif et au moins un composé stabilisant la phase dispersée comportant deux chaînes d'acides gras et une chaîne polyéthylène glycol.

Par « monodisperse », on entend une distribution granulométrique très étroite des gouttelettes ou globules dans la composition. On considère que la distribution est très étroite lorsque la polydispersité est inférieure ou égale à 40%, et de préférence de l'ordre de 5 à 30%, par exemple entre 15 et 25%. La polydispersité est alors définie comme étant le rapport de l'écart-type de la courbe à la médiane représentant la variation du volume occupé par la matière dispersée en fonction du diamètre des gouttelettes ou globules au diamètre moyen des gouttelettes ou globules.

On entend par « lipide solide » ou « lipide cristallisable », un lipide dont le point de fusion est supérieur à la température ambiante, et plus précisément des lipides ayant un point de fusion de 30 à 95°C et de préférence entre 35 et 75°C.

La composition selon l'invention est stable pendant le temps requis, et notamment celui nécessaire pour la récupération des particules sèches, par exemple par lyophilisation, à partir de celle-ci. On entend par « stable » le fait que les particules restent individualisées, non agrégées. Avantageusement, cette stabilité est conservée même lorsque la concentration en phase dispersée est élevée, notamment lorsqu'elle est supérieure à 5 % en poids.

La composition selon l'invention est avantageusement compatible avec la présence d'une teneur élevée en phase dispersée. De ce fait, elle permet de préparer des systèmes d'administration présentant une concentration élevée en principe actif. De tels systèmes d'administration ont pour avantage de limiter le volume ingéré, ce qui favorise l'acceptance de la part des patients.

La teneur en phase dispersée peut ainsi largement varier selon l'application visée. La composition selon l'invention peut ainsi comprendre notamment de 0,01 à 30 % en poids de phase lipidique.

Par ailleurs, le principe actif peut se partager entre la phase lipidique et la phase aqueuse au cours du procédé. Une teneur élevée en phase dispersée permet

de déplacer l'équilibre vers la phase lipidique et d'améliorer le rendement d'encapsulation.

La phase lipidique dispersée de la composition peut être monophasique ou comprendre en outre une deuxième phase aqueuse, dite interne, dispersée dans celle-ci.

Dans le premier cas, on est, à la température de fusion du lipide cristallisable, en présence d'une émulsion simple huile/eau. Après refroidissement jusqu'à solidification du lipide cristallisable, la phase lipidique dispersée se transforme en particules lipidiques solides.

Dans le deuxième cas, il s'agit à la température de fusion du lipide cristallisable d'une émulsion double eau/huile/eau. Une fois refroidie, on obtient à titre de phase dispersée des particules lipidiques solides présentant des cavités aqueuses ou vides (i.e. contenant de l'air ou un gaz).

Dans les deux cas, il est possible d'isoler la phase dispersée afin d'obtenir des particules lipidiques monodispersées contenant le ou les principes actifs.

Le diamètre moyen de la phase dispersée dans la composition selon l'invention est généralement compris entre 0,2 et 50 micromètres, de préférence entre 0,3 et 10 et tout particulièrement entre 1 et 6 micromètres.

La composition selon l'invention comprend à titre de stabilisant un composé stabilisant portant deux chaînes d'acides gras et une chaîne polyéthylène glycol.

A titre de stabilisant, l'utilisation d'esters d'acide gras du glycérol partiellement éthérifiés avec du polyéthylène glycol est particulièrement préférée. L'acide gras peut être notamment un acide mono ou dicarboxylique saturé ou non, linéaire ou ramifié comportant 8 à 24 atomes de carbone. De préférence, il s'agit d'un stéarate.

Avantageusement, le stabilisant est un ester de polyéthylène glycol comprenant 25 à 1000 motifs, et en particulier 32 à 200 motifs de polyéthylène glycol.

De préférence, la composition comprend de 0,001% à 30%, de préférence de 1% à 10% en poids de stabilisant.

La phase aqueuse de la composition selon l'invention peut comprendre, le cas échéant, un épaisseur. L'épaisseur de la phase continue contribue à la stabilisation de l'émulsion. De tels épaisseurs peuvent avantageusement être des

sels d'acide alginique tels que l'alginate de sodium. L'épaississant peut être présent dans la composition à raison de 0,001 à 10 %, de préférence de 0,1% à 5% en poids, par rapport à l'ensemble de la phase aqueuse continue.

La phase continue aqueuse peut contenir en outre et comme par exemple le
5 tréhalose, des électrolytes, tampons ou encore des conservateurs.

La phase aqueuse continue de la composition peut comprendre en outre d'autres agents tels que des agents assurant l'isotonicité du système, des cryoprotecteurs, des tampons ou encore des conservateurs.

Parmi les agents cryoprotecteurs, on peut citer notamment les polyols et les
10 électrolytes. En particulier, conviennent par exemple la glycérine, le mannose, le glucose, le fructose, le xylose, le tréhalose, le mannitol, sorbitol, xylidine ou autres polyols tels que le polyéthylène glycol. A titre d'électrolyte, on peut citer le chlorure de sodium.

La phase lipidique dispersée de la composition selon l'invention comprend au
15 moins un lipide cristallisable.

Parmi les lipides cristallisables conviennent notamment des mono-, di- ou triglycérides d'acides gras naturels ou synthétiques, les cires naturelles ou synthétiques, les alcools de cires et leurs esters, les alcools gras et leurs esters et éthers, les acides gras et leurs esters, les glycérides d'acides gras et les huiles végétales, animales hydrogénées, seuls ou en mélange.
20

Plus particulièrement, on peut citer les mono-, di- ou triglycérides d'acides gras saturés ou insaturés comportant 8 à 24 atomes de carbone, tels que le glycéride trimyristate, le glycéride tripalmitate, le glycéride monostéarate, le cétylpalmitate et l'huile d'olive hydrogénée.

De tels lipides sont disponibles dans le commerce, notamment sous les dénominations suivantes : Suppocire® DM, Préciprol® ATO 5, Géléol®, Gélucire® 43/01, Gélucire® 62/05, Gélucire® 39/01, Gélucire® 50/02 (Gattefossé), Dynasan® 114, Dynasan® 116, Imwitor® 960K, Imwitor® 491, Imwitor® 900P, (Sasol), Oliwax® (QuimDis).
25

Le lipide solide de la phase dispersée a comme fonction de microencapsuler un principe actif non hydrosoluble (celui-ci peut être dissout ou dispersé dans le lipide
30

solide) ou un principe actif hydrosoluble (celui-ci peut être solubilisé dans la phase aqueuse interne de l'émulsion double ou dispersé dans le lipide).

Par ailleurs, il peut être avantageux que la phase lipidique comprenne au moins deux principes actifs.

5 Le ou les principes actifs peuvent être hydrosolubles ou peu hydrosolubles.

En effet, il est possible, dans le cas de compositions dont la phase dispersée comporte une phase aqueuse interne de véhiculer, seul ou en association avec les principes actifs peu hydrosolubles, des principes actifs hydrophiles.

10 Selon un mode de réalisation spécifique de l'invention, la phase lipidique comprend au moins un principe actif hydrosoluble et au moins un principe actif peu hydrosoluble.

15 Le principe actif peut être notamment un principe actif pharmaceutique, vétérinaire, phytosanitaire, cosmétique ou agroalimentaire. Par ailleurs, il peut être un détergent, un nutriment, un antigène ou un vaccin. De préférence, il s'agit d'un principe actif pharmaceutique.

De préférence, le principe actif pharmaceutique est choisi parmi le groupe constitué par les antibiotiques, hypolipidémiants, antihypertenseurs, agents antiviraux, betabloqueurs, bronchodilatateurs, cytostatiques, agents psychotropes, hormones, vasodilatateurs, anti-allergique, antalgique, antipyrrétique, 20 antispasmodique, anti-inflammatoire, anti-angiogénique, antibactérien, anti-ulcéreux, antifongique, anti-parasitaire, antidiabétique, antiépileptique, antiparkinsonien, antimigraineux, anti-Alzheimer, antiacnéique, antiglaucomateux, antiasthmatique, neuroleptique, antidépresseur, anxiolytique, hypnotique, normothymique, sédatif, psychostimulant, anti-ostéoporose, anti-arthritique, anticoagulant, antipsoriasis, 25 hyperglycémiants, orexigène, anorexigène, antiasthénique, anti-constipation, anti-diarrhée, anti-traumatique, diurétique, myorelaxant, médicament de l'enurésie, médicament des troubles de l'érection, vitamines, peptides, protéines, anticancéreux, acides nucléiques, ARN, oligonucléotides, ribozymes, ADN.

30 Par ailleurs, il peut se révéler avantageux d'associer le ou les principes actifs à un agent modulant l'absorption par voie orale ou un inhibiteur enzymatique, par exemple un inhibiteur de la P-glycoprotéine ou un inhibiteur de protéase.

Selon un autre aspect, l'invention concerne un procédé de préparation d'une composition comprenant une phase lipidique monodisperse dispersée dans une phase aqueuse continue, dans laquelle la phase lipidique comprend au moins un lipide cristallisable, au moins un principe actif, et un stabilisant, comprenant les 5 étapes consistant à :

- i. introduire dans le lipide cristallisable le ou les principes actifs;
- ii. disperser la phase lipidique obtenue dans la phase aqueuse en présence d'un stabilisant, pour former une émulsion ;
- iii. soumettre l'émulsion obtenue à un cisaillement pour former une 10 émulsion monodisperse.

10

Selon un autre aspect encore, l'invention concerne un procédé de préparation d'une composition comprenant une phase lipidique monodisperse dispersée dans une phase aqueuse continue, dans laquelle la phase lipidique comprend au moins 15 un lipide cristallisable, au moins un principe actif, un stabilisant et en outre une phase aqueuse dispersée, comprenant les étapes consistant à :

- i. disperser une solution aqueuse comprenant le ou les principes actifs dans le lipide à l'état fondu contenant le cas échéant un ou plusieurs principes actifs en présence d'un agent tensioactif lipophile;
- ii. soumettre l'émulsion obtenue à un cisaillement afin de la rendre 20 monodisperse ;
- iii. incorporer l'émulsion monodisperse dans une phase aqueuse en présence d'un stabilisant pour former une émulsion double ;
- iv. soumettre l'émulsion double obtenue à un cisaillement pour former une 25 émulsion double monodisperse.

Le cisaillement contrôlé permet de rendre les gouttelettes de phase dispersée monodispersées ; il permet cependant aussi de contrôler la taille des gouttelettes ou globules.

30 De préférence, le cisaillement contrôlé est réalisé en mettant l'émulsion en contact avec une surface solide en mouvement, le gradient de la vitesse

caractérisant l'écoulement de lémulsion étant constant dans une direction perpendiculaire à la surface solide en mouvement. Un tel cisaillement peut être réalisé par exemple dans une cellule constituée de deux cylindres concentriques en rotation l'un par rapport à l'autre, telle qu'une cellule « Couette ». Dans ce type de 5 cellule, le cisaillement est alors défini par le nombre de tours par minutes et l'espace entre les deux cylindres.

Pour les détails de ce procédé, il est renvoyé notamment aux demandes WO 97/38787, FR 2767064 et WO0185319.

Lémulsion obtenue peut être ensuite diluée à la concentration souhaitée.

10 L'un ou l'autre de ces procédés comprend en outre avantageusement une étape de refroidissement pour solidifier la phase lipidique dispersée.

Ainsi, selon un autre aspect, l'invention vise des particules lipidiques monodispersées comprenant un principe actif dissout ou dispersé dans un lipide cristallisable, susceptibles d'être obtenues par séparation de la phase aqueuse 15 continue de la composition selon l'invention.

La phase aqueuse peut être éliminée selon l'un des moyens connus en tant que tels, comme par exemple la lyophilisation ou l'atomisation.

La composition selon l'invention donne alors accès à des particules lipidiques monodispersées et dont la taille est contrôlable.

20 Ainsi, la composition selon l'invention est particulièrement utile pour la préparation de systèmes de délivrance de principes actifs peu hydrosolubles et/ou hydrosolubles.

L'invention sera mieux comprise au regard des exemples suivants et des figures, qui montrent :

25 Fig. 1 le temps caractéristique en fonction de la vitesse de cisaillement pour la composition de l'exemple 5 ;

Fig. 2 : le temps caractéristique en fonction du logarithme de la vitesse de cisaillement pour la composition de l'exemple 6 et 7 diluée à 30 15% en poids de phase dispersée ;

Fig.3 : le logarithme du temps caractéristique en fonction de la vitesse

de cisaillement pour la composition de l'exemple 2 et 6, diluées à 15% en poids de phase dispersée ;

Fig.4 : l'évolution sur 30 jours de la distribution granulométrique de la composition de l'exemple 6;

5 Fig. 5 l'évolution sur 30 jours de la distribution granulométrique de la composition de l'exemple 7;

EXEMPLES

Il est entendu que les émulsions auxquelles il est fait référence dans ce qui
10 suit sont des compositions selon l'invention, le terme étant utilisé afin de mieux mettre en lumière les différentes phases présentes dans les compositions.

Les émulsions monodispersées ont été obtenues en préparant d'abord une émulsion inverse laquelle a été soumise à un traitement adapté pour la rendre monodisperse. L'émulsion inverse a été ensuite introduite dans une phase aqueuse externe pour former une émulsion double.
15

Les émulsions simples ont été obtenues par simple émulsification de la phase grasse dans la phase aqueuse.

Exemple 1

20 Préparation d'une émulsion inverse

Dans un récipient maintenu à 65°C au bain-marie, on a mélangé 9,9 grammes de PEG-30 dipolyhydroxystéarate (30 motifs de polyéthylène glycol, Arlacel P135 de chez UNIQUEMA) et 20,1 g de cire (Suppocire ® DM de chez Gattefossé, un mélange de glycérides d'acides gras saturés de C₈ à C₁₈ ayant un point de fusion de 42 à 46°C). Dans cette phase grasse a été dispersé 70 g d'une solution aqueuse de NaCl (0,6 g/l, 0,4M) préalablement chauffée à 65°C. L'émulsion obtenue, de type eau dans huile, présentait 70% en poids de phase dispersée.
25

L'émulsion obtenue a été ensuite introduite dans un dispositif "Couette" chauffé à 65°C et soumis à un cisaillement défini par une vitesse de rotation à 400 tours/min pour un débit d'injection de 7 ml/min correspondant à une vitesse d'injection à 0,7.
30

L'émulsion obtenue était calibrée avec une taille moyenne de la phase dispersée de 400 nanomètres et a été conservée dans une étuve à 70°C.

Exemple 2

5 **Emulsion double**

40 g de l'émulsion inverse calibrée obtenue à l'exemple 1 ont été dilués dans 60 g de cire (Suppocire ® DM, mélange de glycéride d'acide gras saturé de C₈ à C₁₈) préalablement chauffée à 60°C.

10 6 g de l'émulsion inverse calibrée diluée ainsi obtenue ont été ensuite incorporés, toujours à 65°C, dans 4 g d'une phase aqueuse composée d'eau et de 8% d'un stabilisant (Gélucire ® 4414, de chez Gattefossé, mélange défini de mono-, di-, tri-glycérides et de mono-, di- et triesters de polyéthylène glycol et d'acides gras), 11,5% de glucose et 0,5% d'alginate de sodium HM120L, de chez ALDRICH) pour former une émulsion double. Ce pré-mélange contenait 60% en poids de phase dispersée.

15 Le pré-mélange a été soumis à un cisaillement dans un dispositif "Couette" de 150 tours/min pour une vitesse d'injection de 0,7 à une température de 65°C. L'émulsion obtenue était calibrée avec un diamètre moyen de la phase dispersée centré autour de 4µm.

20 Après émulsification, l'émulsion peut être diluée à chaud dans une solution aqueuse contenant 11,5% de glucose à la teneur désirée en phase lipidique. Après dilution, l'émulsion était conservée à 5°C.

25

Exemple 3

Emulsion double

30 L'émulsion inverse obtenue à l'Exemple 1 a été incorporée après dilution comme à l'exemple 2 dans une phase aqueuse contenant seulement 5% de stabilisant (Gélucire ® 4414) et 0,2% d'alginate de sodium.

Le pré-mélange obtenu comme à l'exemple 2 a été ensuite cisaillé dans un

dispositif "Couette" à 75 tours/min à une vitesse d'injection de 0,7. L'émulsion double obtenue était calibrée la taille moyenne de la phase dispersée étant de 6,86 μm .

Exemple 4

5 Emulsion double

On a préparé une émulsion double comme à l'exemple 2 sauf que la phase aqueuse contenait à titre de stabilisant 4% de PEG-150 distearate (Stepan ® PEG6000 DS de chez STEPAN) et 11,5% de glucose.

Le pré-mélange a été cisaillé à 200 tours/min à une vitesse d'injection de 0,7
10 pour aboutir à une émulsion double dont la phase dispersée a un diamètre moyen centré autour de 4 μm .

Exemple 5

Emulsion simple

15 5-1 On a incorporé 6g de cire chauffé dans un bain-marie à 60°C (Suppocire ® DM, mélange de glycérides d'acides gras saturés de C₈ à C₁₈) dans 4 g de solution aqueuse contenant 8% en poids de stabilisant (Gélucire ® 4414).

Le pré-mélange a été ensuite cisaillé dans un dispositif "Couette" à 600 tours/min à une vitesse d'injection de 0,7 pour aboutir à une émulsion simple dont le
20 diamètre moyen est centré sur 1 μm .

5-2 On a incorporé 6g de cire (Suppocire ® DM, mélange de glycérides d'acides gras saturés de C₈ à C₁₈) dans 4 g de solution aqueuse contenant 8% en poids de stabilisant (Gélucire ® 4414) et 0,5% d'Alginate de Sodium.

Le pré-mélange a été ensuite cisaillé dans un dispositif "Couette" à 150 tours/min à une vitesse d'injection de 0,7 pour aboutir à une émulsion simple dont la
25 phase dispersée a un diamètre moyen centré sur 6 μm .

Exemple 6

Emulsion simple

30 On a incorporé 36,5g de cire (Suppocire ® DM, mélange de glycérides d'acides gras saturés de C₈ à C₁₈) dans 13,5 g de solution aqueuse contenant 14,5

% en poids de stabilisant (Gélucire ® 4414), 4,3 % en poids de tréhalose et 0,85 % en poids d'alginate de sodium comme à l'exemple précédent.

Le pré-mélange a été ensuite cisaillé dans un dispositif "Couette" à 200 tours/min à une vitesse d'injection de 0,7 à 58°C pour aboutir à une émulsion simple
5 dont la phase dispersée a un diamètre moyen centré sur 4,8 µm.

Exemple 7

Emulsion simple

On a incorporé 36,5g de cire (Suppocire ® DM, mélange de glycérides
10 d'acides gras saturés de C₈ à C₁₈) dans 13,5 g de solution aqueuse contenant 6,6 % en poids de stabilisant (PEG-150 distéarate (Stepan ® PEG6000 DS de chez STEPAN) et 4,3 % de tréhalose comme à l'exemple 5.

Le pré-mélange a été ensuite cisaillé dans un dispositif "Couette" à 200 tours/min à une vitesse d'injection de 0,7 à une température de 57°C pour aboutir à
15 une émulsion simple dont la phase dispersée a un diamètre moyen centré sur 4,8 µm.

Stabilité des émulsions

Les émulsions préparées ont été caractérisées en termes de stabilité.

La stabilité des différentes formulations a été évaluée notamment au moyen
20 d'études rhéologiques. L'écoulement contrôlé des émulsions a été étudié dans un rhéomètre à géométrie cône/plan (RS2, ADEMTEC) ayant les caractéristiques suivantes:

- Diamètre : 50mm,
- Angle du cône: 0,04 rad,
- Gap : 0,0453mm.

La température du rhéomètre est maintenue constante à 25°C.

Les émulsions ont été préparées la veille selon les exemples précédents, diluées à la fraction en phase lipidique désirée, puis aliquotées dans des piluliers de
30 5ml afin que chaque échantillon subisse le même processus avant l'étude rhéologique. Ces échantillons ont été stockés à 5°C.

Avant chaque mesure, le pilulier était légèrement agité (2 ou 3 renversements) puis l'émulsion était versée avec précaution sur le plan.

On constate une augmentation de la viscosité après un temps caractéristique pour chacune des émulsions étudiées. Cette augmentation de la viscosité 5 s'accompagne de l'apparition de la texture crèmeuse déjà remarquée après agitation manuelle. Le temps caractéristique retenu est celui correspondant à la viscosité maximale.

Au microscope, on observe également un changement de texture. La texture des émulsions est caractérisée par la présence de globules de taille sensiblement 10 égale. Lors de l'augmentation de la viscosité, les globules s'agrègent pour former des clusters irréguliers et anisotropes de phase dispersée. Ce phénomène est irréversible. Il est supposé que ces clusters conditionnent le phénomène dit de "jamming" lors de l'écoulement.

Le temps caractéristique est dépend de la vitesse de cisaillement (Fig.1). En 15 effet, on observe que pour une vitesse de cisaillement croissante le temps caractéristique diminue.

Le temps caractéristique suit une dépendance exponentielle du type dont le point τ est égal à $\tau_0 \times (E^{-\gamma/\gamma_c})$ où $1/\gamma_c$ est le temps caractéristique du phénomène. Ainsi, lorsqu'on porte le logarithme du temps caractéristique en fonction de la vitesse 20 de cisaillement, on obtient une courbe dont l'intercepte à cisaillement nul indique le temps de vie du matériau au repos, soit en condition de stockage sans cisaillement.

Cette courbe est montrée à la Figure 2 pour l'émulsion de l'exemple 5 et 6, respectivement diluées à 15% en poids de phase dispersée. Ces émulsions diffèrent principalement par la nature du stabilisant mis en œuvre.

25 On constate que le temps caractéristique est supérieur pour l'émulsion de l'exemple 6. Cette observation permet de conclure que la stabilisation de la phase dispersée par un composé à chaîne PEG longue (150 motifs de PEG) assure une meilleure stabilité de l'émulsion. Au contraire, l'émulsion stabilisée par un composé à chaîne PEG plus courte (32 motifs de PEG), présente un temps caractéristique et 30 donc une stabilité inférieure.

Il s'avère en second lieu que le temps caractéristique d'une émulsion simple est

inférieur à celui d'une émulsion double comparable. La Figure 3 montre le temps caractéristique en fonction de la vitesse de cisaillement pour les émulsions de l'exemple 2 et 5, respectivement diluée à 15% de phase dispersée. Ces émulsions sont stabilisées avec le même composé. Les valeurs du temps caractéristique 5 indiquent qu'une émulsion double est plus stable qu'une émulsion simple comparable. Ainsi, il semble la présence d'une phase aqueuse dispersée dans la phase lipidique dispersée de l'émulsion, stabilise l'émulsion et de ce fait allonge le temps de vie du système.

Dans un essai complémentaire, la stabilité de la distribution granulométrique 10 des particules lipidiques dans la suspension a été observée.

L'analyse granulométrique a été réalisée au moyen d'un granulomètre laser MasterSizer S de chez MALVERN avec une cellule de 150 ml en supposant l'indice de réfraction de la phase dispersée correspondant à celle utilisée dans la présentation 3OJD.

15 Les figures 4 et 5 montrent ainsi les distributions granulométriques des émulsions de l'exemple 5 et 6 respectivement, dont le diamètre moyen des globules était centrée autour de 4 μm , mesurées à différents intervalles de temps. Entre les mesures, les émulsions, diluées à 5% de phase dispersée, étaient conservées à 5°C.

20 On constate que l'émulsion préparée avec un stabilisant présentant 150 motifs de PEG présente une stabilité encore supérieure à celle obtenue avec un stabilisant comportant 32 motifs de PEG.

Exemple 8

25

Elimination de la phase aqueuse de l'émulsion par lyophilisation :

Après émulsification, l'émulsion calibrée obtenue à l'exemple 2 à 7 diluée à chaud (typiquement 65°C) dans une solution aqueuse contenant 11,5% en poids de 30 tréhalose et 0,25% en poids de hyaluronate de sodium, à hauteur de 5% en poids de phase lipidique.

L'émulsion est ensuite congelée et placée dans un lyophilisateur (Lyophilisateur Lyovac GT2 STERIS et cryostat Phoenix C75P THERMO HAAKE).

On obtient des particules lipidiques calibrées.

Les particules obtenues ne présentent pas d'agrégation lorsque observées en
5 microscopie optique (redispersées dans une solution aqueuse contenant un tensioactif).

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant une phase lipidique monodisperse dispersée dans une phase aqueuse continue, dans laquelle la phase lipidique comprend au moins un lipide cristallisable, au moins un principe actif et au moins un composé stabilisant la phase dispersée comportant deux chaînes d'acides gras et une chaîne polyéthylène glycol.
2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle une phase aqueuse interne est dispersée dans la phase lipidique dispersée.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle la phase lipidique dispersée a un diamètre moyen compris entre 0,3 et 10 micromètres.
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, comprenant 0,01 à 30 % en poids de phase lipidique.
5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, comprenant 0,001 à 30 % en poids de composé stabilisant la phase dispersée.
6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle la chaîne de polyéthylène glycol comprend 25 à 1000 motifs d'éthylène glycol.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, dans laquelle la phase aqueuse continue comprend en outre 0,001 à 10 % en poids d'un épaississant.
8. Composition selon la revendication 7, dans laquelle l'épaississant est un sel d'acide alginique.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, dans laquelle le lipide cristallisable est choisi parmi les mono-, di- ou triglycérides d'acides gras naturels ou synthétiques, les cires naturelles ou synthétiques, les alcools de cires et leurs esters, les alcools gras et leurs esters et éthers, les acides gras et leurs esters, les glycériques d'acides gras et les huiles végétales ou animales hydrogénées, seuls ou en mélange.

5

10. Composition selon la revendication 9, dans laquelle le lipide cristallisable est un mono-, di- ou triglycéride en C12-C18.

10

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 10, dans laquelle la phase aqueuse continue comprend un agent cryoprotecteur.

15

12. Composition selon la revendication 11, dans laquelle l'agent cryoprotecteur est un polyol ou un sel.

13. Composition selon l'une des revendications 1 à 12, dans laquelle la phase lipidique comprend au moins deux principes actifs.

20

14. Composition selon l'une des revendications 1 à 13, dans laquelle la phase lipidique comprend au moins un principe actif hydrosoluble.

15. Composition selon l'une des revendications 1 à 14, dans laquelle la phase lipidique comprend au moins un principe actif peu hydrosoluble.

25

16. Composition selon l'une des revendications 1 à 15, dans laquelle la phase lipidique comprend au moins un principe actif hydrosoluble et au moins un principe actif peu hydrosoluble.

30

17. Composition selon l'une des revendications 1 à 16, dans laquelle le principe actif est choisi parmi le groupe des principes actifs

pharmaceutiques, vétérinaires, phytosanitaires, cosmétiques, agroalimentaires.

18. Composition selon l'une des revendications 1 à 17, dans laquelle le principe actif est un détergent, un nutriment, un antigène ou un vaccin.

19. Composition selon l'une des revendications 1 à 18, dans laquelle le principe actif pharmaceutique hydrosoluble est choisi parmi le groupe constitué par les antibiotiques, hypolipidémiants, antihypertenseurs, agents antiviraux, betabloqueurs, bronchodilatateurs, cytostatiques, agents psychotropes, hormones, vasodilatateurs, anti-allergique, antalgique, antipyrrétique, antispasmodique, anti-inflammatoire, anti-angiogénique, antibactérien, anti-ulcéreux, antifongique, anti-parasitaire, antidiabétique, antiépileptique, antiparkinsonien, antimigraineux, anti-Alzheimer, antiacnéique, antiglaucomateux, antiasthmatique, neuroleptique, antidépresseur, anxiolytique, hypnotique, normothymique, sédatif, psychostimulant, anti-ostéoporose, anti-arthritique, anticoagulant, antipsoriasis, hyperglycémiants, orexigène, anorexigène, antiasthénique, anti-constipation, anti-diarrhée, anti-traumatique, diurétique, myorelaxant, médicament de l'énurésie, médicament des troubles de l'érection, vitamines, peptides, protéines, anticancéreux, acides nucléiques, ARN, oligonucléotides, ribozymes, ADN.

20. Composition selon l'une des revendications 1 à 19, dans laquelle le ou les principes actifs sont associés à un agent modulant l'absorption par voie orale ou un inhibiteur enzymatique.

21. Composition selon la revendication 20, dans laquelle l'inhibiteur enzymatique est un inhibiteur de la P-glycoprotéine ou un inhibiteur de protéase.

22. Procédé de préparation d'une composition comprenant une phase lipidique monodisperse dispersée dans une phase aqueuse continue, dans laquelle la phase lipidique comprend au moins un lipide cristallisable, au moins un principe actif, et un stabilisant, comprenant les étapes consistant à :

- i. introduire dans le lipide cristallisable le ou les principes actifs;
- ii. disperser la phase lipidique obtenue dans la phase aqueuse en présence d'un stabilisant, pour former une émulsion ;
- iii. soumettre l'émulsion obtenue à un cisaillement pour former une émulsion monodisperse.

10

23. Procédé de préparation d'une composition comprenant une phase lipidique monodisperse dispersée dans une phase aqueuse continue, dans laquelle la phase lipidique comprend au moins un lipide cristallisable, au moins un principe actif, un stabilisant et en outre une phase aqueuse dispersée, comprenant les étapes consistant à :

15 disperser une solution aqueuse comprenant le ou les principes actifs dans le lipide à l'état fondu contenant le cas échéant un ou plusieurs principes actifs en présence d'un agent tensioactif lipophile;

- 20 i. soumettre l'émulsion obtenue à un cisaillement afin de la rendre monodisperse ;
- ii. incorporer l'émulsion monodisperse dans une phase aqueuse en présence d'un stabilisant pour former une émulsion double ;
- 25 iii. soumettre l'émulsion double obtenue à un cisaillement pour former une émulsion double monodisperse.

25

24. Procédé selon l'une des revendications 22 ou 23, comprenant en outre une étape de refroidissement pour solidifier la phase lipidique dispersée.

30

25. Procédé de préparation de particules lipidiques monodisperses comprenant au moins un principe actif comprenant l'élimination de la phase aqueuse d'une composition préparée selon le procédé de l'une des revendications 22 à 24.

5

26. Procédé selon la revendication 25, dans lequel la phase aqueuse est éliminée par lyophilisation, si nécessaire après dilution de la composition dans une solution contenant un agent cryoprotecteur.

10

27. Utilisation des compositions selon l'une des revendications 1 à 21 ou des particules lipidiques monodisperses susceptibles d'être obtenues selon les procédés selon l'une des revendications 22 à 26 pour la préparation de systèmes de délivrance de principes actifs.

15

Fig. 1

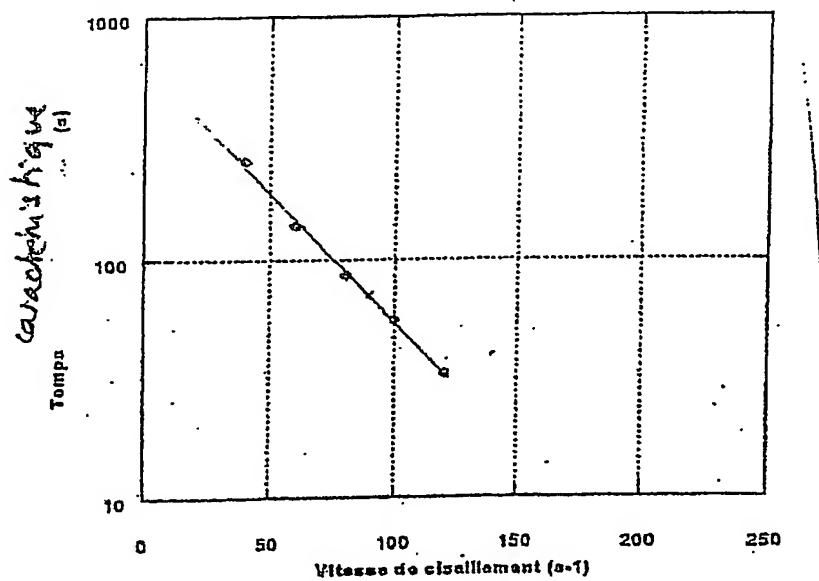
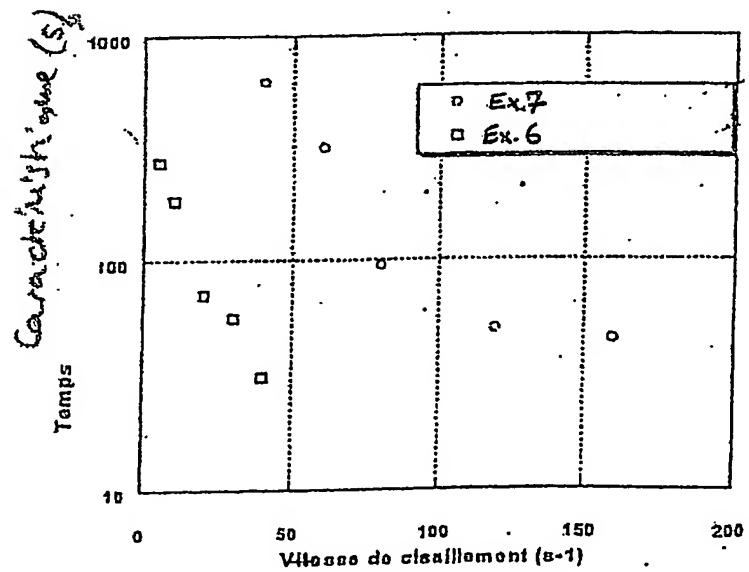


Fig. 2





ETHYPHARM

1/3

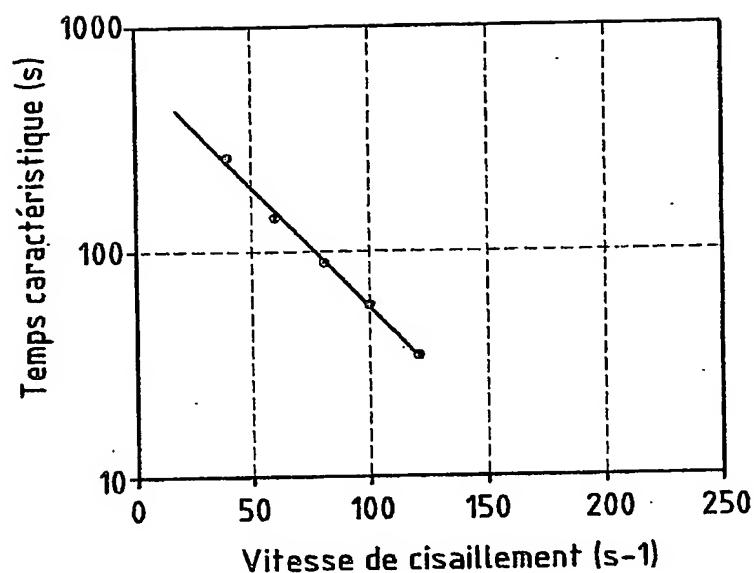


FIG.1

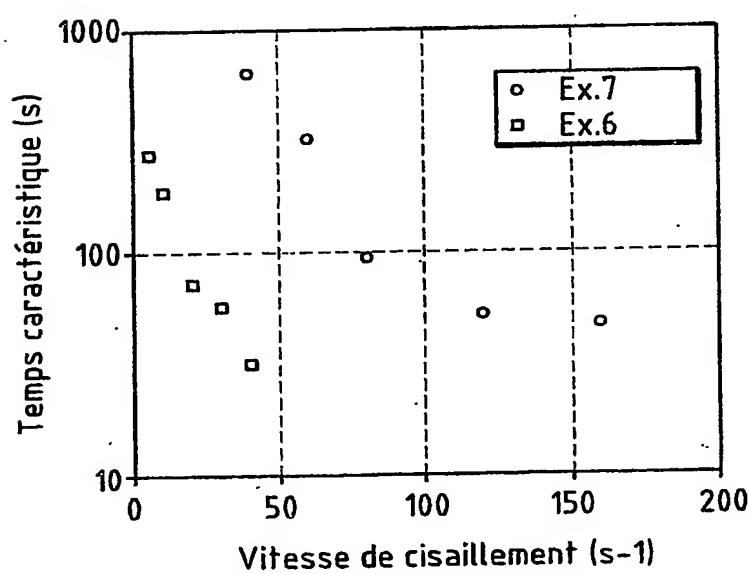


FIG.2

Fig. 3

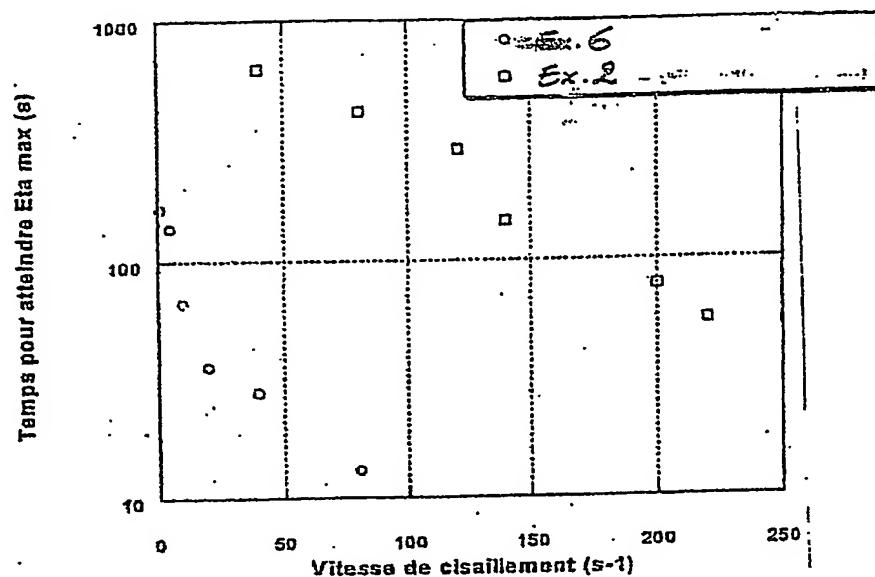
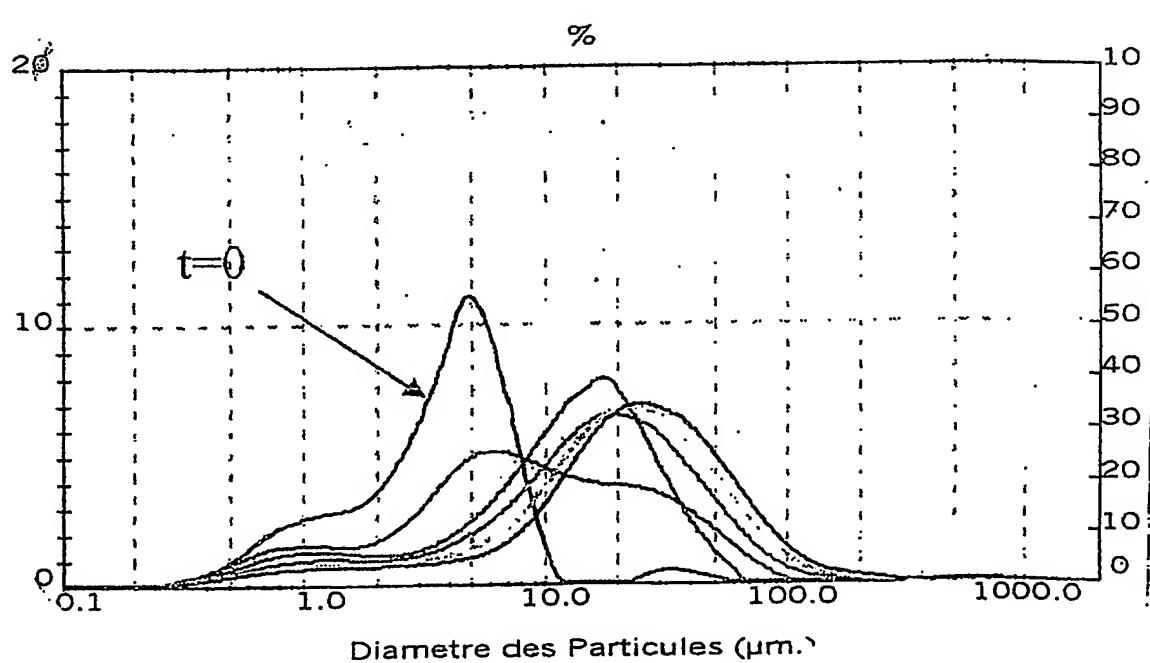


Fig. 4



2/3

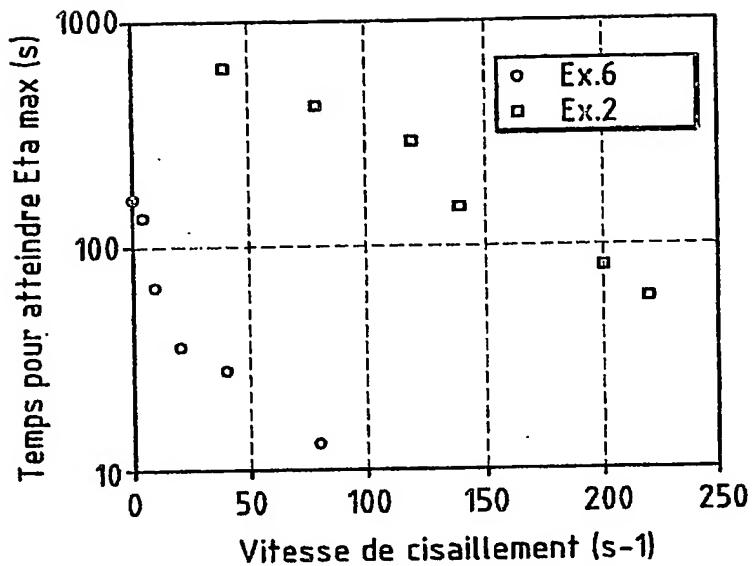


FIG.3

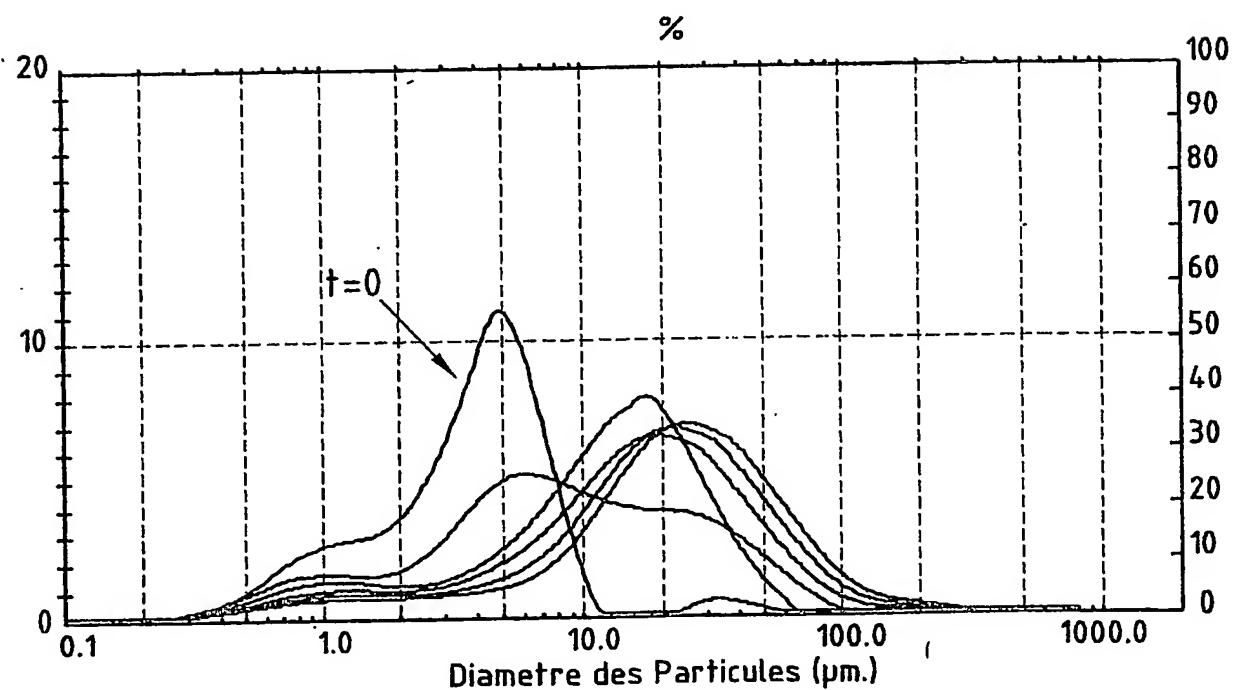
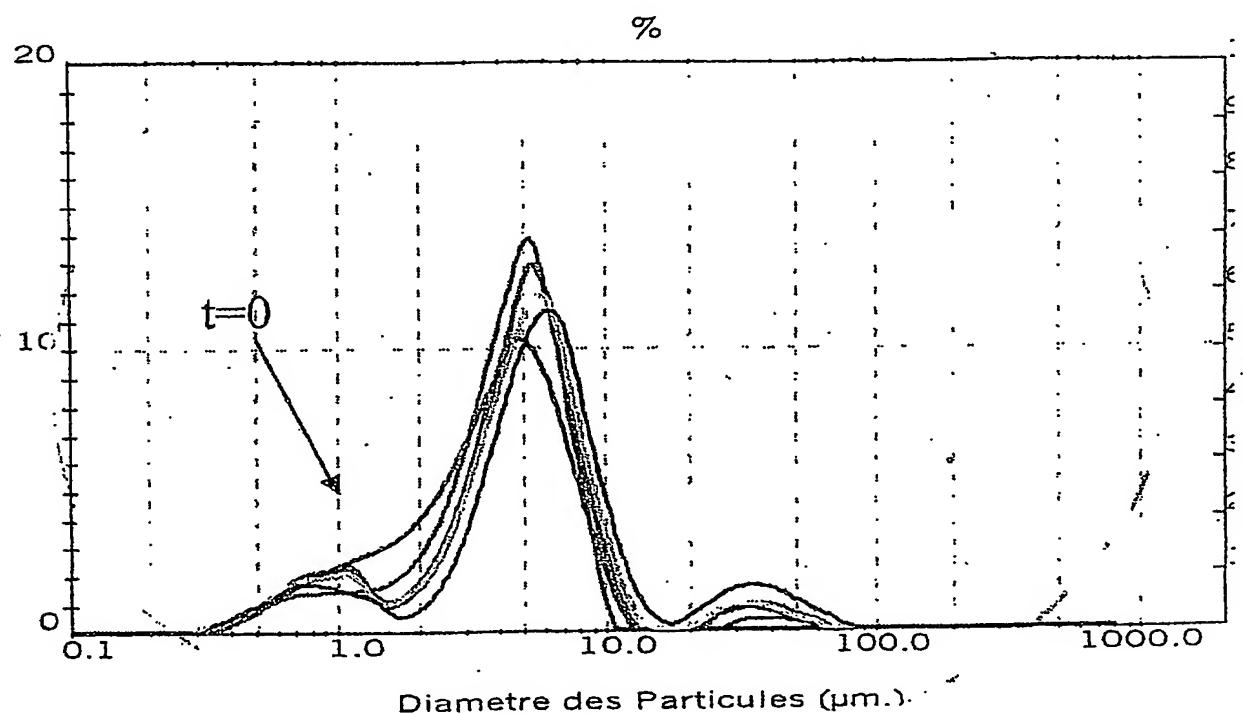


FIG.4

Fig. 5



3/3

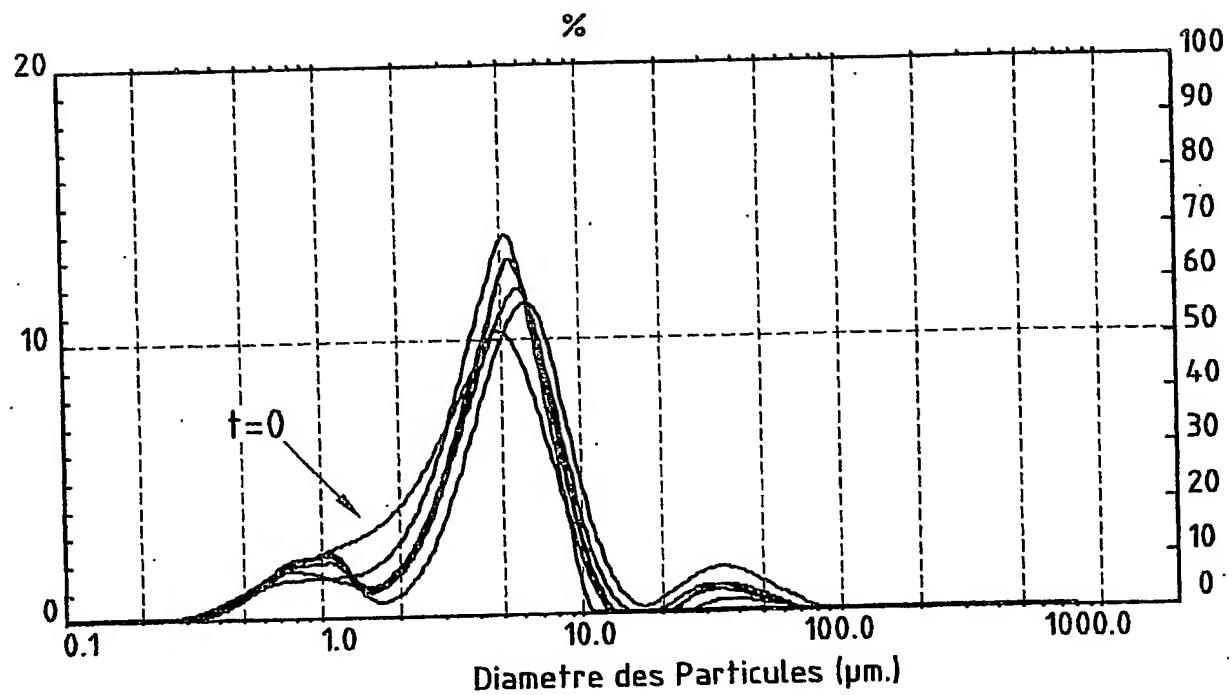


FIG.5



6 bis, rue de Saint-Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Tour vous informer : INPI DIRECT

INPI (01) 825 83 85 87
0,15 € TTC/min

télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1/1.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 © W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)	BFF 03P0182
---	-------------

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	03 11952
------------------------------	----------

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Compositions de particules lipidiques solides monodispersées.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

ETHYPHARM

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1	Nom	ROYERE
	Prénoms	Audrey
Adresse	Rue	24 rue Robert Le Fort
	Code postal et ville	49100 ANGERS FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	BIBETTE
	Prénoms	Jérôme
Adresse	Rue	4 Rue Malebranche
	Code postal et ville	75005 PARIS FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	BAZILE
	Prénoms	Didier
Adresse	Rue	14, rue des Prévoyants de l'Avenir
	Code postal et ville	49000 ANGERS FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)

Paris, le 23 décembre 2003

OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)

B. DOMENECHO
n° 00-0500

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.